

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. med. G. Kuschinsky.

EINFLUSS VON ÄNDERUNGEN DER REIZUNG AUF DIE
LEISTUNG DES RATTENPAPILLARMUSKELS

Inaugural-Dissertation

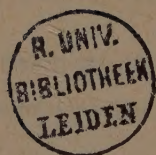
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

ALEXANDER SCRIABINE

aus Mitau/Lettland

1958



Dekan: Professor Dr. med. H. Lossen
Referent: Professor Dr. med. G. Kuschinsky

Datum des Diploms 28. Jan. 1959

Einleitung:

Für das Verständnis des Wirkungsmechanismus der am Herzmuskel angreifenden Pharmaka wird die genaue Kenntnis der physiologischen Eigenschaften des Herzmuskels vorausgesetzt. Trotz intensiver Forschung fanden aber einige von diesen Eigenschaften noch keine Erklärung. Zu den noch nicht genügend geklärten Phänomenen zählt sowohl die Abhängigkeit der Leistung des Herzmuskels von der Reizfrequenz als auch die Leistung des Muskels nach einer Periode hochfrequenter Reizung.

Der Einfluß einer Änderung der Reizfrequenz auf die Kontraktionskraft des Herzmuskels wurde unter verschiedenen Versuchsbedingungen beobachtet. BOWDITSCH sah eine Zunahme der Hubhöhe des Herzmuskels bei Beginn einer elektrischen Reizung, er nannte diesen Vorgang "Treppe". DALE bezeichnete auch eine durch Frequenzänderung hervorgerufene Hubhöhenzunahme als Treppe. Nach seiner Annahme waren diese beiden Phänomene durch ein und denselben Mechanismus bedingt. Der Einfluß eines einzelnen Extrareizes oder einer kurzen Periode einer hochfrequenten Reizung auf die nachfolgende Hubhöhe wurde von verschiedenen Autoren beschrieben (McWILLIAM; LANGENDORFF; CUSHNY und MATTHEWS; WOODWORTH; KRUTA; CATTELL und GOLD (2); GARB und PENNA; ROSIN und FARAH; HOFFMANN, BINDLER und SUCKLING). CATTELL und GOLD (2) nahmen an, daß die Zunahme der Hubhöhe nach einem Extrareiz auch durch denselben Vorgang wie bei der Treppe bedingt sein kann. Eine Zunahme der Hubhöhe nach mehreren Extrareizen oder nach einer kurzen Periode hochfrequenter Reizung könnte demnach auch durch einen mit der Treppe gemeinsamen Mechanismus erklärt werden. Im Laufe der Untersuchung über die Zunahme der Hubhöhe nach einer Reizung mit erhöhter Frequenz am Herzmuskel des Kaninchens stellten ROSIN und FARAH eine Hypothese auf, nach der bei hochfrequenter Reizung eine von ihnen "post-stimulation substance" genannte Substanz freigesetzt wird. Danach würde die Zunahme der Hubhöhe nach einer Pause durch Freisetzung und Speicherung dieser positiv inotrop wirkenden Substanz verursacht.

In den meisten oben aufgeführten Untersuchungen wurde eine Zunahme der Kontraktionskraft bei Zunahme der Reizfrequenz beobachtet. Nur einzelne Autoren berichteten ein umgekehrtes Verhalten. Eine Abnahme der Kontraktionskraft mit der Zunahme der Reizfrequenz wurde von DALE an den einzelnen sehr schwach kontrahierenden Herzkammerstreifen des Frosches und Kaninchens gesehen. Erniedrigung der Temperatur rief in den Versuchen mit Herz-

kammerstreifen des Frosches (WHITEHORN) und der Schildkröte (KATZUNG und FARAH) eine Umkehr der Treppe hervor. Eine Aufhebung des Treppenphänomens am Herzmuskel des Frosches wurde von HAJDU und SZENT-GYÖRGYI (1, 2) durch Erniedrigung der Temperatur oder Kaliumkonzentration und durch Zugabe von Serum, Desoxycorticosteron und Digitalisglykosiden erreicht. Durch Erhöhung des Calciumgehaltes oder Verminderung des Kaliumgehaltes der Ringer-Lösung konnten MOULIN und WILBRANDT eine Hemmung des Treppenphänomens am elektrisch gereizten Herzmuskel des Frosches zeigen. Die Aufhebung der Treppe durch Digitalisglykoside wurde sogar zu einer Testmethode für Substanzen mit digitalis-ähnlicher Herzwirkung entwickelt (HAJDU).

Es wurde schon früher beobachtet, daß der Herzmuskel der Ratte sich in einer Beziehung verschieden von den Herzmuskeln anderer Tierarten verhält. So hat Glukose am isolierten Herzen der Ratte, aber nicht an dem der Katze, eine stark positiv inotrope Wirkung (GARB, PENNA und SCRIABINE). Die Einführung des Papillarmuskels der Ratte (LÜLLMANN) vereinfachte die physiologischen Untersuchungen des Herzmuskels dieser Tierart. Im Verlauf solcher Untersuchungen wurde beobachtet, daß am Papillarmuskel der Ratte bei 37° C die Hubhöhe mit zunehmender Frequenz abnahm (FÖRSTER und HOEFKE). Eine ähnliche Abhängigkeit der Hubhöhe von der Reizfrequenz wurde auch an Kammerstreifen der Ratte beobachtet (McDOWALL, MUNRO und ZAYAT). Eine weitere Ausarbeitung dieser Beobachtung erschien notwendig, da das Verhalten der Hubhöhe nach einer Pause und nach einer Reizung am Herzmuskel der Ratten einen Hinweis auf die Zusammengehörigkeit dieser Phänomene mit der Treppe liefern könnte. In den vorliegenden Versuchen konnte durch eine Reizfrequenzänderung nicht nur die Treppe oder eine sofortige Änderung nach einer Pause beziehungsweise einer Reizung mit hoher Frequenz untersucht werden, sondern auch noch zwei weitere Phänomene: Eine Spontanitätigkeit des Papillarmuskels nach einer kurzen Reizung und eine sekundäre Ermüdung des Muskels nach einer längeren Reizung mit erhöhter Frequenz.

Methodik:

Für die Untersuchungen wurden insgesamt 75 Papillarmuskeln von etwa 50 Ratten verwandt. Die Ratten wurden durch Nackenschlag getötet und dann entblutet. Die Herzen wurden herausgenommen und in sauerstoffdurchperlte Tyrodelösung gelegt. Die Lösung hatte folgende Zusammensetzung: 8,0 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,2 g CaCl₂, 0,1 g MgCl₂, 1,0 g NaHCO₃, 0,05 g NaH₂PO₄,

1,0 g Glukose, Aqua dest. ad 1000 ml. Die Muskeln wurden meistens aus der linken Kammer, einige aber auch aus der rechten Kammer entnommen. Nach der Methode von CATTELL und GOLD wurden die Muskeln in einem 50 ml fassenden Bad unter konstanter Temperatur (37° C) elektrisch gereizt (Rechteckimpulse von 5 msec. Dauer und etwa 70 mA). Wenn nicht anders angegeben, wurden die Muskeln mit 1 Hz gereizt. Zur Messung der Kontraktionskraft wurde die gleiche Anordnung wie bei KUSCHINSKY und MUSCHOLL gebraucht. Die Papillarmuskeln wurden an einem Plexiglasschuh befestigt, die andere Seite des Muskels war mit einem Spiegel-Torsionsmyographen verbunden. Die Ausschläge wurden auf einem Photokymographion aufgenommen. Das System wurde so geeicht, daß ein 1 cm hoher Ausschlag auf dem Kymographion einer Kraft von 20 mg entsprach. Gewöhnlich entwickelten die Muskeln eine Kraft zwischen 60 und 120 mg. Die meisten Versuche wurden etwa 30 - 60 Minuten nach Beginn der Reizung durchgeführt, da zu dieser Zeit keine nennenswerten Schwankungen in der Kontraktionskraft mehr zu beobachten waren. Etwa 20 bis 30 % der Muskeln aus der linken Kammer wiesen eine Spontanitätigkeit auf. Diese Muskeln wurden für die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche nicht gebraucht. Die Spontanrhythmik war bedeutend seltener bei den Muskeln aus der rechten Kammer.

In der statistischen Auswertung wurden t-Test und X^2 -Test verwendet. Bei den Streuungsangaben handelt es sich um mittlere Fehler des Mittelwertes.

Folgende Pharmaka wurden verwendet: 1-Adrenalin hydrochlor. (Suprarenin Hoechst), k-Strophanthin (Kombetin, Boehringer-Mannheim) und Chinidin sulf. (Boehringer-Mannheim). Die Konzentrationsangaben beziehen sich für Adrenalin und Chinidin auf g Salz/ml und für Strophanthin auf g/ml.

Ergebnisse:

Beim Beginn der elektrischen Reizung zeigte sich, daß im Gegensatz zu anderen Tierarten, der Rattenpapillarmuskel auf den ersten Reiz die stärkste Kontraktion entwickelte (Abb. 1a). Die weitere Hubhöhe war von der Frequenz der Reizung abhängig. Wenn man mit 1 Hz reizte, baute sich die Hubhöhe zu einem bestimmten für jeden Muskel verschiedenen Plateau ab. Diese Hubhöhe wurde für mehrere Minuten beibehalten. War die Frequenz der Reizung von Anfang an höher (5, 10 oder 20 Hz), wurde oft ein zweiter Anstieg der Hubhöhe nach einigen Sekunden beobachtet (Abb. 1b). Der Anstieg konnte nicht beibehalten werden und eine erneute Abnahme der Hubhöhe folgte in den nächsten 30 Sekunden.

Einer periodischen Reizfrequenzänderung folgte die Hubhöhe des Papillarmuskels. Wenn man nach einer Reizung mit niedriger Frequenz (0,25 - 1 Hz) auf eine etwas höhere umschaltete (1 - 5 Hz), nahm die Hubhöhe des Muskels ab. Wenn man auf eine niedrige Frequenz zurückschaltete, stieg die Hubhöhe wieder an (Abb. 1c).

In einer Reihe von 9 Versuchen wurde die Reizfrequenz bei ununterbrochener Reizung von 1 Hz auf 5 Hz und dann auf 10 Hz jede folgende Minute erhöht. Unter diesen Bedingungen erfolgte eine Abnahme der Hubhöhe des Muskels mit einer Zunahme der Reizfrequenz. Wenn man die Hubhöhe des Muskels bei einer Reizfrequenz von 1 Hz gleich 100 % setzt, so war der Mittelwert der Hubhöhenänderung bei 5 Hz $-20,3\% \pm 6,2\%$ und bei 10 Hz $-25,7\% \pm 8,0\%$. Diese Abhängigkeit der Hubhöhe von der Reizfrequenz trat nur auf, wenn keine Pausen zwischen den Reizperioden mit verschiedenen Frequenzen eingelegt wurden, dabei durften aber die Unterschiede in den Reizfrequenzen nicht zu groß sein.

Man könnte annehmen, daß bei fortlaufender Reizung mit verschiedenen Frequenzen die erste Reizfrequenz einen Einfluß auf die nachfolgende Leistung des Muskels ausüben würde. In einer Reihe von 10 Versuchen wurde deswegen eine 10 Minuten lange Pause zwischen den 1 Minute langen Reizperioden mit 1, 5, 10 Hz Frequenz eingelegt. Die 10 Minuten lange Pause wurde auf Grund der Beobachtung von GARB und PENNA gewählt. Diese Autoren fanden, daß die Hubhöhe des Katzenpapillarmuskels nach einer zwischengeschalteten 10 Minuten langen Pause nicht mehr zunimmt.

Wird also eine Pause von 10 Minuten zwischen die Reizperioden gelegt, so kann keine signifikante Änderung der Hubhöhe bei einer Erhöhung der Reizfrequenz von 1 auf 5 Hz festgestellt werden. Der Mittelwert der Hubhöhenänderung war $+4,4$ mit einer Streuung von $\pm 8,0\%$. Eine Erhöhung der Reizfrequenz auf 10 Hz ergab eine Zunahme der Hubhöhe von $+29,6\% \pm 16,8\%$. In diesen Versuchen wurde die Hubhöhe mit 1 Hz Reizung als 100 % genommen, und die maximale Hubhöhe bei einer Reizung mit 5 und 10 Hz damit verglichen. Die Hubhöhe bei einer Reizung mit 10 Hz zeigte entsprechend der Anfangstreppe bei der Reizung mit hoher Frequenz eine negative Treppe, die von einer positiven gefolgt wurde. Diese sekundäre Zunahme der Hubhöhe rückte bei einer Reizung mit 10 Hz sehr stark in den Vordergrund. In mehreren Versuchen wurde sogar die ursprüngliche bei 1 Hz ermittelte Kontrollhubhöhe übertroffen. Eine große Streuung der maximalen Hubhöhe bei einer Reizung mit 10 Hz zeigte, wie verschieden das Ausmaß dieser Erhöhung war.

Eine vorübergehende Erhöhung der Hubhöhe bei einer Reizung mit 20 Hz ist auf der Abb.5 zu sehen. In den abgebildeten Versuchen wurde keine Pause vor der Reizung mit 20 Hz eingeschaltet, es bestand somit ein plötzlicher Übergang in der Reizfrequenz von 1 auf 20 Hz. In diesen Versuchen waren beim Beginn der Reizung mit 20 Hz die ersten Kontraktionen kleiner, innerhalb der ersten Sekunde nahm aber die Hubhöhe zu, um dann wieder abzunehmen. Diese Zunahme der Hubhöhe war in einzelnen Versuchen wie auf der Abbildung 5c sehr groß. In anderen Versuchen (5a, b) war nur eine geringe Andeutung der Hubhöhenzunahme zu sehen.

Da eine Pause als eine Reizung mit der Frequenz Null aufgefaßt werden kann, erschien es wichtig, das Verhalten des Papillarmuskels nach einer zwischengeschalteten Pause zu beobachten. Wenn eine Zunahme der Hubhöhe nach einer Pause durch denselben physiologischen Mechanismus wie die Treppe bedingt ist, könnte man annehmen, daß am Herzmuskel der Ratte keine Zunahme der Hubhöhe nach einer Pause entwickelt wird. Auch nach einer Periode hochfrequenter Reizung würde die Hubhöhe nicht zunehmen.

Eine Zunahme der Hubhöhe nach einer Pause und nach einer Reizung mit erhöhter Frequenz wurde aber schon in unseren ersten Versuchen an dem Papillarmuskel der Ratte beobachtet. Darauf wurden 19 Versuche durchgeführt, um eine Abhängigkeit zwischen der Dauer der Pause und der Höhe der ersten Kontraktion nach der Pause zu zeigen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Die Dauer der Pausen wurde von 2 bis 96 Sekunden verlängert. Die Zunahme der Hubhöhe vor der Pause ausgedrückt. Eine hochsignifikante Zunahme der Hubhöhe wurde mit einer Verlängerung der Pause von 2 auf 16 oder von 4 auf 16 Sekunden beobachtet (p -Wert 0,001). Nach 32 Sekunden und längeren Pausen konnte keine weitere statistisch signifikante Zunahme der Hubhöhe gezeigt werden. Die Durchführung der Versuche mit größeren Pausen war schwierig, da immer wieder Spontanrhythmik auftrat, die die Höhe des ersten Schlages nach der Pause beeinflusste. So zeigten bei 96 Sekunden Pause nur 7 von 19 Präparaten keine spontanen Kontraktionen. Die Ergebnisse auf der Tabelle 1 sind in Prozent der Kontrollhubhöhe mit 1 Hz Reizung ausgerechnet, da angenommen wird, daß eine gewisse Abhängigkeit zwischen der Zunahme der Hubhöhe und der Kontrollhubhöhe vor der Pause besteht. Dieselben Ergebnisse wurden auch in mm Änderung der Hubhöhe ausgerechnet. Danach war der Mittelwert der Zunahme der Hubhöhe nach einer Pause von 2 Sekunden $+3,3 \pm 0,6$ mm, nach der 4 Sekunden-Pause $+6,4 \pm 0,7$ mm, nach 16 Sekunden $+13,4 \pm 2,6$ mm. Zwischen der Zunahme der Hubhöhe nach 32 bis 96 Sekunden Pause bestand auch bei

dieser Art der Ausrechnung kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse beider Auswertungen waren demnach identisch.

In 7 Versuchen wurde die Zunahme der Hubhöhe nach einer zwischengeschalteten Periode einer hochfrequenten Reizung untersucht. Die Reizfrequenz wurde von 10 bis 40 Hz und die Dauer der Reizung von 7,5 bis 60 Sekunden geändert. In allen Versuchen wurde eine vorübergehende Zunahme der Hubhöhe nach einer hochfrequenten Reizung beobachtet. Diese Zunahme der Hubhöhe unterschied sich von einer Zunahme nach einer Pause dadurch, daß in diesen Versuchen erst die dritte oder vierte Kontraktion nach einer Umschaltung zu einer niedrigeren Frequenz die höchste Kraft entwickelte, während nach einer Pause immer die erste Kontraktion die stärkste war.

Um den Einfluß der Dauer und der Frequenz der Reizung quantitativ auszudrücken, wurde eine Reihe von 15 Versuchen unternommen. Nach einer Reizung mit verschieden hoher Frequenz und verschiedener Dauer wurde regelmäßig eine Pause von 16 Sekunden eingelegt. Diese Methode erlaubte nicht nur eine quantitative Messung des Einflusses der Frequenz und der Dauer der Reizung auf die nachfolgende Leistung des Herzmuskels, sondern auch, daß der Einfluß der Pause und der Reizung mit hoher Frequenz sich addieren kann. Gleichzeitig konnte im Verlaufe der Pause Spontanitätigkeit bei einer Anzahl von Papillarmuskeln beobachtet werden. Zur Auswertung kamen nur die Versuche, die keine Spontanitätigkeit des Muskels nach einer Reizung mit hoher Frequenz zeigten. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Der Muskel wurde zuerst mit 1 Hz mindestens 1/2 Stunde lang gereizt. Danach wurde die Frequenz plötzlich auf 10, 20 oder 40 Hz für eine Dauer von 7 1/2, 15, 30 oder 60 Sekunden erhöht. Nach einer Pause von 16 Sekunden wurde mit 1 Hz weiter gereizt. Die Hubhöhe der ersten Kontraktion nach der Pause wurde gemessen; eine Zunahme der Hubhöhe wurde in Prozent zur Kontrollhubhöhe bei der Reizung mit 1 Hz vor der letzten hochfrequenten Reizung angegeben. In jedem Versuch wurden zuerst die Reizungen mit 10 Hz, dann mit 20 Hz und schließlich mit 40 Hz durchgeführt. Die Kontrollhubhöhe nahm im Verlauf des Versuches ab. Da anzunehmen ist, daß die Hubhöhe der ersten Kontraktion nach der Pause in einer gewissen Abhängigkeit zu der Hubhöhe in der Kontrollperiode steht, erscheint die Ausrechnung der Änderung der Hubhöhe in Prozent zur Kontrollhubhöhe bei der Reizung mit 1 Hz als berechtigt. Wie aus der Tabelle 2 folgt, war keine statistisch signifikante Änderung in der Zunahme der Hubhöhe nach einer Reizung mit hoher Frequenz mit einer Erhöhung der Dauer der Reizung verbunden. Diese Beobachtung wurde sowohl für 10 als auch für 20 und 40 Hz Reizungen bestä-

tigt. Mit einer Erhöhung der Reizfrequenz nahm die Hubhöhe zu. Die Zunahme der Hubhöhe nach einer 7,5 Sekunden langen Reizung mit 10 Hz war signifikant geringer als die Zunahme der Hubhöhe nach einer gleich langen Reizung mit 40 Hz (p -Wert 0,05). Auch zwischen den Zunahmen der Hubhöhe nach den 7,5 Sekunden langen Reizungen mit 20 Hz und 40 Hz war der Unterschied signifikant (p -Wert 0,05).

Beim Vergleich der Hubhöhenzunahmen der ersten Kontraktion nach einer eingeschalteten 16 Sekunden langen Pause und der Hubhöhenzunahme nach einer Periode hochfrequenter Reizung (10 Hz für 7,5 Sekunden), die von derselben Pause gefolgt ist, ergibt sich auch ein statistisch gesicherter Unterschied (p -Wert 0,05).

Folgende Beobachtungen wurden noch im Verlaufe der oben aufgeführten Versuche gemacht:

- 1) Nach einer Pause war die erste Kontraktion immer die stärkste, während nach einer Periode hochfrequenter Reizung ohne nachfolgende Pause nicht die erste, sondern meistens die dritte oder sogar die vierte Kontraktion die größte Hubhöhe entwickelte.
- 2) Die Hubhöhe nahm nach wiederholten Perioden hochfrequenter Reizung ab. Auf diese Art kann eine Ermüdung des Herzmuskels hervorgerufen werden. An einem so ermüdeten Muskel können die positiv inotropen Pharmaka ausgewertet werden.
- 3) Bei Reizung mit hoher Frequenz steigt die Grundlinie an. Nach dem Aufhören der Reizung mit hoher Frequenz kehrt die Grundlinie zu ihrer Ausgangslage zurück. Diese Anhebung der Grundlinie kann als ein Kontraktionsrückstand aufgefaßt werden.
- 4) Nach kurzen Perioden hochfrequenter Reizung kann Spontanitätigkeit des Papillarmuskels auftreten. Dieses Phänomen wurde "Nachreizungsautomatie" genannt und im Verlaufe der Arbeit weiter untersucht.

Die Untersuchungen der Nachreizungsautomatie ergaben, daß dieses Phänomen bei verschiedener Reizfrequenz und verschiedener Dauer der Reizung auftritt (s. Zusammenstellung in Tabelle 3). Wird das Vorkommen in Prozent ausgedrückt, so zeigte eine Reizung mit 40 Hz für 7,5 Sekunden den größten Prozentsatz an Automatie. Eine statistische Analyse der Ergebnisse mit dem χ^2 -Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied im Auftreten der Automatie bei einer Reizung mit 10 Hz für 7,5 Sekunden verglichen mit 40 Hz für 7,5 Sekunden.

Man sieht in der Abbildung 3, daß eine bei einer Reizung mit 1 Hz eingeschaltete Pause zu keiner Spontanitätigkeit des Muskels führt. Aber sofort nach einer

7,5 Sekunden dauernden hochfrequenten Reizung fängt der Muskel spontan zu schlagen an. In diesem Versuch dauerte die Automatie etwa 10 Sekunden. Die Frequenz und die Hubhöhe des spontan schlagenden Muskels nahm in dieser Zeit ab. Nach einer kurzen Pause traten noch 2 spontane Kontraktionen auf, dann hörte die Automatie auf. Die elektrische Reizung rief aber weiterhin Kontraktionen hervor. Die Dauer der Nachreizungsautomatie war verschieden, sie schwankte von 1 bis 30 Sekunden. In einigen Fällen konnten nur einzelne Kontraktionen beobachtet werden.

Die Wiederholung der Nachreizungsautomatie gelang meistens an demselben Muskel. So zeigt die Abbildung 4 wiederholte Nachreizungsautomatie, die mit einer Reizung von 40 Hz für 7,5 Sekunden hervorgerufen wurde. Nach einer Gabe von Chinidin (4×10^{-5}) rief dieselbe Reizung keine Automatie mehr hervor. Die Hemmung der Nachreizungsautomatie trat zu einem Zeitpunkt auf (etwa 2 Minuten nach Chinidin-Zusatz), in dem noch keine Wirkung auf die Hubhöhe nachzuweisen war. Nach wiederholtem Auswaschen des Bades kehrte die Nachreizungsautomatie nicht wieder zurück. Chinidin erhöhte auch die Grundlinie, die nach dem Auswaschen zu ihrer Ausgangslage wieder zurückkehrte. Die Wirkung von Chinidin konnte in zwei weiteren Versuchen bestätigt werden.

Es wurde wiederholt beobachtet, daß die Nachreizungsautomatie genauso wie die Spontanitätigkeit, die ohne elektrische Reizung auftrat, durch eine Änderung der Temperatur des Bades zu beeinflussen war. Eine Erniedrigung der Temperatur bis auf $25 - 27^{\circ} \text{C}$ blockierte die Nachreizungsautomatie, ohne die durch elektrische Reizung hervorgerufenen Kontraktionen zu beeinflussen.

Eine Abnahme der Hubhöhe nach hochfrequenter Reizung wurde in einer Reihe von 10 Versuchen untersucht. Nach etwa halbstündiger Reizung mit 1 Hz wurden die Muskeln 2 Minuten lang mit 20 Hz gereizt (Abbildungen 5, 6). Eine 16 Sekunden dauernde Pause wurde nach dieser Reizung eingelegt, danach setzte man die Reizung mit 1 Hz fort. Im Verlauf der Reizung mit 20 Hz nahm die Hubhöhe zuerst zu, um dann nach den ersten 15 Sekunden wieder abzunehmen, eine deutliche Ermüdung des Herzmuskels war festzustellen; sie war noch nach 2 Minuten langer Reizung mit 1 Hz nachzuweisen. 10 bis 15 Minuten später konnte keine signifikante Abnahme der Hubhöhe mehr beobachtet werden.

An jedem Muskel wurde die Reizung mit 20 Hz etwa 15 bis 20 Minuten später wiederholt. Nach der wiederholten Reizung wurde eine ähnliche Abnahme der Hubhöhe festgestellt. Die Abnahme der Hubhöhe wurde in Prozent

Unterschied zur Kontrollhubhöhe mit 1 Hz ausgewertet (Tabelle 4).

Die Regelmäßigkeit der Hubhöhenabnahme veranlaßte uns, die Ermüdung des Papillarmuskels nach hochfrequenter Reizung als Testmethode für positiv inotrope Pharmaka zu gebrauchen. Die Wirkung der Substanzen konnte dabei sowohl mit Zunahme der Hubhöhe bei der Reizung mit 20 Hz, wie nach einer möglichen Aufhebung der späteren Ermüdung des Herzmuskels beurteilt werden.

Als Beispiel eines Pharmakons mit schnell eintretender Wirkung wurde Adrenalin gewählt. In einer Reihe von 13 Versuchen wurde Adrenalin ($0,4 \times 10^{-6}$) eine Minute nach Beginn der Reizung mit 20 Hz dem Bade zugeführt. Die Abbildung 7 zeigt die sofortige Wirkung von Adrenalin auf die Hubhöhe des Muskels, der mit 20 Hz gereizt wurde. Der Mittelwert der Zunahme der Hubhöhe bei der Reizung mit 20 Hz war $+18,9\% \pm 3,6\%$. Der Unterschied zwischen der minimalen Hubhöhe vor Adrenalin und der maximalen Hubhöhe nach Adrenalin wurde gemessen und in Prozent zur Kontrollhubhöhe bei Reizung mit 1 Hz ausgewertet. Die sekundäre Ermüdung der mit Adrenalin vorbehandelten Muskeln wurde deutlich abgeschwächt. Der Mittelwert der maximalen Hubhöhenabnahme (E in Abb. 6) nach Reizung mit 20 Hz im Verlaufe der ersten 2 Minuten der Reizung mit 1 Hz war bei Adrenalinanwesenheit $-9,7\% \pm 6,1\%$. Ohne Adrenalin trat eine Abnahme der Hubhöhe von $43,9\% \pm 3,9\%$ auf. Wurde nun an Stelle der maximalen Hubhöhenabnahme die Hubhöhe gemessen, die nach genau 2 Minuten vom Beginn der Reizung mit 1 Hz an auftrat (G in Abb. 6), so war auch dabei noch eine deutliche Wirkung von Adrenalin nachzuweisen ($-13\% \pm 4,7\%$ und $-34,8\% \pm 5,9\%$). Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß eine sofortige Ermüdung des Muskels nach einer hochfrequenten Reizung durch Adrenalin abgeschwächt werden kann.

Die nächste Fragestellung war, ob auch Strophanthin der Ermüdung des Herzmuskels nach einer Reizung mit hoher Frequenz vorbeugen kann. Es ist bekannt, daß Digitalisglykoside nur eine schwache Wirkung am Herzmuskel der Ratte haben (LÜLLMANN). Eine relativ hohe Konzentration von k-Strophanthin (2×10^{-6}) wurde deswegen gewählt. Es ist nicht anzunehmen, daß noch höhere Dosen eine bessere Wirkung zeigen können, da schon die Konzentration bei 3 von 14 Versuchen eine spontane Tätigkeit des Muskels hervorrief. In 10 Versuchen wurde eine durchschnittliche Zunahme der Hubhöhe von $+12,9\% \pm 3,6\%$ in 5 bis 15 Minuten nach der Strophanthingabe beobachtet. Der Höhepunkt der Wirkung tritt also sehr schnell ein. Es ist daher fraglich, ob die beobachtete Wirkung auf demselben Mechanismus beruht, wie die von CATTEL und GOLD (1) beschriebene Wirkung des Strophanthins am Papillarmuskel der Katze.

Die Präparate wurden 10 bis 15 Minuten nach Strophanthingabe für 2 Minuten mit 20 Hz gereizt. Die maximale Abnahme der Hubhöhe bei einer Reizung mit 1 Hz verglichen, betrug $-41,8\%$ ($+3,6\%$). Diese Änderung der Hubhöhe unterschied sich nicht von der Kontrollserie. Nach einer Pause von 16 Sekunden wurde weiter mit 1 Hz gereizt. Die erste Kontraktion war erhöht, bald darauf entwickelte sich wie in den Kontrollversuchen eine deutliche Ermüdung, eine sekundäre Abnahme der Hubhöhe. Die Ergebnisse mit Strophanthin weisen darauf hin, daß unter den gegebenen Versuchsbedingungen Strophanthin die sekundäre Höhenabnahme nach einer Reizung mit hoher Frequenz nicht abzuschwächen vermag.

Besprechung:

Unsere Versuche zeigten, daß bei Beginn der elektrischen Reizung und nach einer Erhöhung der Reizfrequenz die Hubhöhe des Papillarmuskels der Ratte abnahm. Nach einer kurzen Pause (bis 1 Minute) nahm die Hubhöhe des Muskels wieder zu; auch nach einer kurzen Periode einer hochfrequenten Reizung nahm die Hubhöhe des mit niedriger Frequenz gereizten Muskels zu. Während sich das erstgenannte Phänomen am Herzmuskel der Ratte verschieden von dem am Herzmuskel der Katze verhielt, glichen sich die zwei anderen Phänomene bei beiden Tierarten.

Verschiedene Mechanismen wurden zur Erklärung des Treppenphänomens angegeben. Das Gemeinsame aller Theorien ist wohl die Annahme, daß der Muskel durch die Reizung in eine für die Kontraktion verbesserte Lage gebracht wird. Die Entstehung dieser verbesserten Lage ist nicht geklärt. Eine Abnahme der intracellulären K-Konzentration (SZENT-GYÖRGYI) oder eine Änderung der Ca-Konzentration im oberflächlichen Bereich der Herzmuskelzelle (NIEDERGERKE) wurde für die Entwicklung der Treppe verantwortlich gemacht. Auch eine Freisetzung einer bestimmten Substanz (ROSIN und FARAH) oder eine Anhäufung der Stoffwechselprodukte (LEE, DALE) wurde zur Erklärung der Treppe vorgeschlagen. SPADOLINI erklärte die Zunahme der Hubhöhe durch eine Anhäufung von Acetylcholin, das eine stimulierende Wirkung zeigen soll.

Nur wenige Autoren versuchten, eine negative Treppe zu erklären. KATZUNG und FARAH sahen in der langsamen Bereitstellung der für die Kontraktion erforderlichen Energiemenge einen Faktor, der zur Erklärung der negativen Treppe bei niedriger Temperatur beitragen könnte. Im relativen Sauerstoffmangel

sah NIEDERGERKE einen anderen für eine negative Treppe verantwortlichen Faktor. Die beiden Faktoren können unsere Ergebnisse kaum erklären, da unsere Versuche bei 37° C in einer mit Sauerstoff durchperlten Lösung durchgeführt wurden.

Bei der Reizung mit hoher Frequenz (10 oder 20 Hz) stand der Rattenpapillarmuskel unter zwei Einflüssen. Die Hubhöhe des Papillarmuskels, der mit erhöhter Frequenz gereizt wurde, fiel zuerst ab, um dann wieder anzusteigen. Wenn die Änderung der Hubhöhe durch Freisetzung nur einer Substanz bedingt würde, müßte diese Substanz zwei verschiedene Wirkungen haben. Die elektrische Reizung könnte aber nicht nur eine, sondern mehrere Substanzen freisetzen. Bei der Ratte stand offenbar die Freisetzung einer negativ inotrop wirkenden Substanz im Vordergrund, und nur bei einer plötzlichen hochfrequenten Reizung wurde auch eine andere positiv inotrop wirksame Substanz in größerer Menge freigesetzt. Verallgemeinert man diese Annahmen, dann kommt man zu der folgenden Feststellung: Elektrische Reizung kann einen isolierten Herzmuskel sowohl in eine für die Kontraktion verbesserte als auch in einer verschlechterte Lage bringen. Je nach der Tierart, Reizfrequenz und anderen Versuchsbedingungen wird die eine oder die andere Lage geschaffen.

Am Rattenpapillarmuskel wurde eine auch quantitativ mit den Papillarmuskeln der Katze ähnliche Zunahme der Hubhöhe nach einer Pause beobachtet. GARB und PENNA berichteten eine Zunahme der Hubhöhe von weniger als 50 % nach einer Pause von einer Minute für den Papillarmuskel der Katze. Unsere Werte sind zwar etwas höher, der Unterschied ist aber wohl nicht statistisch zu sichern. Ein geringer quantitativer Unterschied könnte durch den Gebrauch verschiedener physiologischer Lösungen bedingt sein. Die Hubhöhenzunahme erreichte in unseren Versuchen an Rattenpapillarmuskeln schneller das Maximum als in Versuchen von GARB und PENNA an Papillarmuskeln der Katze. So entwickelte sich in unseren Versuchen schon nach 32 Sekunden Pause eine über 60%ige Zunahme der Hubhöhe im Vergleich zu einer etwa 30%igen Zunahme in den Versuchen von GARB und PENNA. Dieser Unterschied braucht auch hier nicht an der Tierart zu liegen. PENNA und GARB erklärten einige quantitative Unterschiede in der Hubhöhenzunahme nach einem Extrareiz mit Unterschieden in der relativen Ermüdung des Muskels in verschiedenen physiologischen Lösungen oder zu verschiedenen Zeiten nach dem Beginn einer Reizung.

Wie sich die Hubhöhenzunahme nach den längeren Pausen (über 100 Sekunden) verhielt, konnte in unseren Versuchen wegen der spontanen Tätigkeit der Muskeln nicht genau festgestellt werden. Die Zunahme der Hubhöhe hatte aber eine abnehmende Tendenz mit einer Erhöhung der Pause über 32 Sekunden. Die

Unterschiede der Hubhöhe bei Pausen von 32 bis 96 Sekunden waren nicht statistisch signifikant. Es ist anzunehmen, daß die Zunahme der Hubhöhe mit weiterer Verlängerung der Pause weiter abnimmt und einen ähnlichen abfallenden Verlauf besitzt, wie GARB und PENNA für Papillarmuskeln der Katze zeigten.

Die Zunahme der Hubhöhe nach einer Reizung mit hoher Frequenz entsprach in unseren Versuchen auch den Befunden an anderen Tierarten. Nach einer dreifachen Erhöhung der Reizfrequenz beobachteten ROSIN und FARAH eine Zunahme der Hubhöhe der nachfolgenden Kontraktionen an Vorhof- und Kammermuskulatur des Kaninchens. Diese Autoren stellten eine Abhängigkeit der Hubhöhe nach einer Reizung mit hoher Frequenz von der Dauer und der Frequenz der Reizung fest. Die größte Zunahme der Hubhöhe wurde mit einer Erhöhung der Dauer hochfrequenter Reizung von 0 bis auf 5 Sekunden beobachtet. Mit längerer Dauer der Reizung erfolgte eine geringe Zunahme der Hubhöhe. Die Frequenz der Reizung wurde bis auf 10 Hz gebracht und eine zunehmende Erhöhung der Hubhöhe beobachtet. ROSIN und FARAH schlossen daraus, daß beide Faktoren, die Dauer und die Frequenz der Reizung, für die Höhe der ersten Kontraktion nach der hochfrequenten Reizung verantwortlich sind. CATTELL und GOLD wiesen auf die Bedeutung des Abstandes von dem letzten normalen Reiz bis zu dem Extrareiz hin. ROSIN und FARAH nahmen an, daß umso mehr von der hypothetischen "post-stimulation substance" freigemacht wird, je kürzer der Reizabstand ist.

Unsere Befunde am Papillarmuskel der Ratte zeigten ähnliche Ergebnisse. Da wir die Dauer der Reizung nur von 7,5 bis 60 Sekunden änderten, beobachteten wir keinen Einfluß der Dauer der Reizung mit erhöhter Frequenz auf die nachfolgenden Kontraktionen. In diesem Bereich würde nach den Angaben von ROSIN und FARAH auch am Herzmuskel des Kaninchens keine signifikante Erhöhung der ersten Kontraktion nach hochfrequenter Reizung zu erwarten sein. Eine signifikante Erhöhung der Hubhöhe fanden wir nach einer Erhöhung der Reizfrequenz. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen der anderen Autoren am Herzmuskel des Kaninchens und der Katze überein.

CATTELL und GOLD beobachteten am Papillarmuskel der Katze das Bestehen des Einflusses eines Extrareizes auf die Hubhöhe der nachfolgenden Kontraktionen auch nach einer kurzen Pause. ROSIN und FARAH sahen am Herzmuskel des Kaninchens eine größere Zunahme der Hubhöhe nach einer Reizung mit hoher Frequenz und einer Pause von 5 Sekunden als nach jeder von diesen Bedingungen allein. Unsere Ergebnisse bestätigen auch diese Beobachtungen für Rattenpapillarmuskeln. Wir fanden einen statistisch signifikanten Unter-

schied zwischen der Hubhöhe der ersten Kontraktion nach einer Pause von 16 Sekunden und nach hochfrequenter Reizung von derselben Pause gefolgt. Da beide Faktoren die Hubhöhe der nachfolgenden Kontraktion zu beeinflussen schienen, konnte man bei Konstanthalten eines Faktors - der Pause, den Einfluß der Änderung, der Reizfrequenz und der Dauer der Reizung auf die Höhe der nachfolgenden Kontraktion untersuchen.

Das Auftreten einer Spontanitätigkeit nach einer hochfrequenten Reizung eines Papillarmuskels stellte ein bisher noch nicht beschriebenes Phänomen dar. Wenn die Reizung mit hoher Frequenz eine bestimmte Substanz freisetzt, hat demnach diese Substanz nicht nur eine positiv inotrope Wirkung, sie ist auch imstande, eine Spontanitätigkeit, eine Automatie des Herzmuskels hervorzurufen. Nach den Beobachtungen von GREINER und GARB rufen auch die sympathomimetischen Amine Spontanitätigkeit der Papillarmuskeln hervor. Man könnte deswegen annehmen, daß die hypothetische "post-stimulation substance" eine den sympathomimetischen Aminen ähnliche Herzwirkung hat. Die Spontanitätigkeit der Papillarmuskeln ist ein Ausdruck der Kammerautomatie. Substanzen, die Kammerautomatie hervorrufen, werden oft für das Auftreten von Kammerflimmern verantwortlich gemacht (GREINER und GARB, SCRIABINE und HUTCHEON). Es wird deswegen angenommen, daß die beobachtete Automatie der Papillarmuskeln in ihrem Mechanismus dem Kammerflimmern ähnlich ist. Die von uns beobachtete Wirkung von Chinidin auf die Nachreizungsautomatie kann deswegen mit antifibrillatorischen Eigenschaften dieser Substanz in Zusammenhang gebracht werden. Unsere Beobachtungen an der Nachreizungsautomatie können auf Grund dieser Ausführungen zu einer Testmethode für antifibrillatorische Substanzen entwickelt werden.

Wenn die Nachreizungsautomatie im Papillarmuskel eine neue Beobachtung darstellt, so wurde ein im Grunde ähnliches Phänomen von mehreren Autoren an den isolierten Vorhöfen oder Herzen verschiedener Tierarten gesehen (DAWES und VANE; DIPALMA und MASCATELLO; HOLLAND und BURN, ARMITAGE, BURN und GUNNING (1, 2)). Nach HOLLAND und BURN bedingte die niedrige Kalium-, hohe AcetylcholinKonzentrationen und elektrische Reizung mit hoher Frequenz die Entwicklung des Vorhofflimmerns an isolierten Vorhöfen des Kaninchens. Eine Herabsetzung von Kalium- und Natriumkonzentrationen begünstigt das Auftreten des Kammerflimmerns in isolierten Herzen des Kaninchens.

HOLLAND und BURN beobachteten eine Begünstigung des Nachreizungsflimmerns durch eine Herabsetzung der intracellulären K-Konzentration. Diese Tatsache steht nicht im Gegensatz zur hypothetischen "post-stimulation sub-

stance" von FARAH. Die Ionenverschiebungen können auch durch eine freigesetzte Substanz beeinflusst werden.

Am isolierten Herzen des Kaninchens wurde die Freisetzung von Acetylcholin, Nor-Adrenalin und Adrenalin beobachtet (DAY). Die Menge von Acetylcholin nahm in Versuchen von DAY nach der Reizung mit erhöhter Frequenz zu. Für Adrenalin wurde diese Zunahme nicht beobachtet. Da aber die Reizfrequenz in den Adrenalinversuchen nur verdoppelt wurde, könnte eine weitere Zunahme der Reizfrequenz durchaus eine zunehmende Menge von Adrenalin freisetzen. Eine Aufnahme und Speichereignsfähigkeit von Adrenalin und Nor-Adrenalin wurde für den Herzmuskel des Hundes nachgewiesen (RAAB und GIGEE). Dieses im Herzmuskel entstandene oder gespeicherte Adrenalin könnte bei hochfrequenter Reizung freigesetzt werden und seine Wirkung auf den Herzmuskel ausüben. Eine Abhängigkeit der beobachteten Spontanätigkeit der Papillarmuskeln von der Freisetzung von Nor-Adrenalin ist deswegen zu vermuten. Weitere Untersuchungen sind natürlich notwendig, um diesen möglichen Zusammenhang zu beweisen.

Das andere, im Verlaufe dieser Arbeit beobachtete Phänomen war die sekundäre Abnahme der Hubhöhe nach einer Reizung mit hoher Frequenz. Das Maximum dieser Abnahme trat im Verlaufe der ersten zwei Minuten nach dem Aufhören der hochfrequenten Reizung auf. Diese Abnahme der Hubhöhe könnte durch eine Erschöpfung der Energievorräte bedingt sein. Auch die Freisetzung einer Substanz mit einer negativ inotropen Wirkung könnte diese Hubhöhenänderung erklären. Wenn eine zweite Reizperiode (20 Hz für 2 Minuten) in etwa 15 bis 20 Minuten nach der ersten wiederholt wurde, nahm die Hubhöhe genau wie nach der ersten Reizperiode ab. Eine Reizung mit derselben Frequenz für dieselbe Dauer rief eine ähnliche Abnahme der Hubhöhe hervor. Die Beständigkeit dieses Phänomens erlaubte die Untersuchung seiner Beeinflussung durch Pharmaka. Adrenalin und k-Strophanthin wurden auf ihre Wirkungen auf dieses Phänomen getestet.

Adrenalin ($0,4 \times 10^{-6}$) erhöhte die Hubhöhe des mit 20 Hz gereizten Muskels, und die sekundäre Abnahme der Hubhöhe nach hochfrequenter Reizung wurde durch Adrenalin abgeschwächt. Wenn die sekundäre Abnahme der Hubhöhe durch endogen freigesetzte sympathikomimetische Amine bedingt wäre, müßte man allerdings eine Verstärkung der sekundären Abnahme der Hubhöhe durch von außen zugeführtes Adrenalin erwarten. Da aber dies nicht der Fall war, dürfte der sekundären Abnahme ein anderer noch unbekannter Prozeß zugrunde liegen.

Keine Beeinflussung der sekundären Abnahme der Hubhöhe nach einer hochfrequenten Reizung war in unseren Versuchen durch Strophanthin festzustellen. Auch auf die Hubhöhe der Papillarmuskeln hat Strophanthin in unseren Versuchen nur eine geringe Wirkung. Die Wirkung war möglicherweise nicht ausreichend, um den Muskel von einer Schädigung durch hochfrequente Reizung zu schützen. Eine erhöhte Leistung, wie bei der Reizung mit hoher Frequenz, könnte auch den mit Strophanthin vorbehandelten Muskel genau so wie einen unbehandelten Herzmuskel beeinflussen. Für eine Verhinderung der sekundären Abnahme der Hubhöhe ist wahrscheinlich eine schnelle Mobilisierung der restlichen Energievorräte notwendig. Auf diesen Prozess braucht Strophanthin keine Wirkung auszuüben.

Zusammenfassung:

- I) Isolierte Papillarmuskeln der Ratte wurden in einem 50 ml-Tyrode-Bad bei 37° C elektrisch gereizt. Folgende Phänomene wurden an diesem Präparat untersucht:
 - 1) Die Änderung der Kontraktionskraft beim Anfang der Reizung (Treppen-Phänomen).
 - 2) Die Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der Reizfrequenz.
 - 3) Die Änderung der Kontraktionskraft nach einer Pause und nach einer eingeschalteten Periode hochfrequenter Reizung.
 - 4) Vorkommen der Spontanitätigkeit nach einer Reizung mit erhöhter Frequenz.
 - 5) Sekundäre Abnahme der Kontraktionskraft nach einer Reizperiode mit erhöhter Frequenz und Beeinflussung dieser Abnahme mit Pharmaka.
- II) Beim Beginn einer elektrischen Reizung entwickelte der Papillarmuskel der Ratte auf den ersten Reiz die stärkste Kontraktion. Bei einer Erhöhung der Reizfrequenz von 1 bis 10 Hz nahm die Kontraktionskraft ab. Nur wenn größere Pausen (10 Minuten) zwischen die Reizperioden eingeschaltet wurden, oder ein größerer Wechsel in der Reizfrequenz bestand (1 Hz auf 20 Hz), folgte nach einer Abnahme eine sekundäre, vorübergehende Zunahme der Kontraktionskraft.

Wurde eine kurze Pause (bis 96 Sekunden) bei einer Reizung mit 1 Hz eingeschaltet, nahm die Kontraktionskraft des gereizten Muskels danach immer zu. Auch nach einer kurzen Periode (7, 5 bis 60 Sekunden) einer

hochfrequenten Reizung (10 bis 40 Hz) wurde eine Erhöhung der nachfolgenden Kontraktionen beobachtet. Eine Zunahme der Dauer der hochfrequenten Reizung (von 7,5 bis 60 Sekunden) hatte keinen signifikanten Einfluß auf die Höhe der ersten nachfolgenden Kontraktion, während eine Zunahme der Frequenz (von 10 bis 40 Hz) eine größere Zunahme der Kontraktionskraft bedingte.

Eine kurze Periode hochfrequenter Reizung rief in einem Teil der Papillarmuskeln Spontanaktivität hervor. Diese "Nachreizungsautomatie" wurde mit Chinidin (4×10^{-5}) aufgehoben.

Eine 2-Minuten lange Reizung mit erhöhter Frequenz (20 Hz) rief eine sekundäre Abnahme der Kontraktionskraft hervor. Diese Ermüdung des Muskels konnte mit Adrenalin ($0,4 \times 10^{-6}$), aber nicht mit k-Strophanthin (2×10^{-6}) abgeschwächt werden.

Die Befunde werden diskutiert und die Annahme ausgesprochen, daß elektrische Reizung biologisch aktive Substanzen aus dem Herzmuskel freisetzen könnte. Eine von diesen hypothetischen Substanzen müßte eine Adrenalin-ähnliche Wirkung am Herzmuskel besitzen.

Tabelle 1)

Wirkung der Dauer der Ruheperiode auf die Hubhöhe der nachfolgenden Kontraktion.

Dauer der Ruheperiode Sekunden	Anzahl der Beobachtungen	Zunahme der Hubhöhe in % zur Kontrolle vor der Ruheperiode	
		Mittelwert	mittlerer Fehler des Mittelwertes
2	16	12,8	$\pm 1,8$
4	19	14,9	$\pm 2,7$
8	19	35,8	$\pm 4,1$
16	17	48,4	$\pm 7,6$
32	18	66,4	$\pm 11,3$
48	15	65,7	$\pm 11,0$
64	9	59,2	$\pm 9,1$
96	7	52,4	$\pm 10,1$

Tabelle 2)

Wirkung der Reizung mit hoher Frequenz auf die Hubhöhe der ersten Kontraktion nach einer Pause von 16 Sekunden.

Reizung mit Frequenz Dauer Hz Sek.		Anzahl der Beobachtungen	Zunahme der Hubhöhe in % zur Kontrolle vor der Reizung Mittelwert mittlerer Fehler des Mittelwerts	
Nur 16 Sek. Pause		17	48,4	$\pm 7,6$
10	7,5	10	79,6	$\pm 11,0$
	15,0	10	83,2	$\pm 14,3$
	30,0	10	86,2	$\pm 11,5$
	60,0	10	74,6	$\pm 18,8$
20	7,5	10	81,1	$\pm 15,5$
	15,0	10	91,4	$\pm 15,5$
	30,0	10	111,6	$\pm 21,5$
	60,0	10	116,7	$\pm 27,1$
40	7,5	9	141,6	$\pm 24,1$
	15,0	11	125,0	$\pm 21,3$
	30,0	11	147,0	$\pm 12,2$
	60,0	10	145,0	$\pm 10,9$

Tabelle 3)

Vorkommen der Nachreizungsautomatie an Papillarmuskeln der Ratte.

Frequenz der Reizung Hz	Dauer der Reizung Sek.	Anzahl der Versuche	Anzahl der Muskeln mit Nachreizungs- automatie	Pozentuales Vorkommen der Automatie
10	7,5	18	5	28
	15,0	17	4	24
	30,0	15	1	7
	60,0	15	5	33
20	7,5	14	5	36
	15,0	14	4	29
	30,0	14	3	21
	60,0	15	2	13
40	7,5	33	15	46
	15,0	15	3	20
	30,0	15	4	27
	60,0	13	3	23

Tabelle 4)

Abnahme der Hubhöhe der Papillarmuskeln bei einer Reizung mit 20 Hz und ihre Beeinflussung mit Adrenalin ($0,4 \times 10^{-6}$) und Strophanthin (2×10^{-6}).

Behandlung	Anzahl der Beobachtungen	Größe C ⁺	
		Änderung der Hubhöhe der Papillarmuskeln am Ende einer 2-Minuten langen Reizperiode mit 20 Hz. (In Prozent zu der Hubhöhe bei der Reizung mit 1 Hz)	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
Erste Kontrolle	10	- 49,5	<u>+</u> 10,6
Zweite Kontrolle	10	- 44,2	<u>+</u> 11,0
1 Min. nach Vorbehandlung mit Adrenalin ($0,4 \times 10^{-6}$)	13	+ 18,9	<u>+</u> 3,6
Nach Strophanthingabe (2×10^{-6})	10	- 41,8	<u>+</u> 3,6

⁺ Weitere Erklärung siehe Abbildung 6).

Tabelle 5)

Sekundäre Abnahme der Hubhöhe der mit 1 Hz gereizten Papillarmuskeln nach einer eingeschalteten 2 Minuten langen Reizperiode mit 20 Hz.

Behandlung	Anzahl der Beobachtungen	Änderung der Hubhöhe der Papillarmuskeln nach einer Reizung mit 20 Hz. (In Prozent zu der Hubhöhe vor der hochfrequenten Reizung).	
		Größe E^+ Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes	Größe G^+ 2 Min. nach der hochfrequenten Reizung. Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes.
Erste Kontrolle	10	- 43,9 $\pm$ 3,9	- 34,9 $\pm$ 5,4
Zweite Kontrolle	10	- 43,1 $\pm$ 5,6	- 34,8 $\pm$ 5,9
Nach Adrenalin ($0,4 \times 10^{-6}$)	13	- 9,7 $\pm$ 6,1	- 13,0 $\pm$ 4,7
Nach Strophanthin (2×10^{-6})	10	- 51,0 $\pm$ 7,1	- 53,3 $\pm$ 7,3

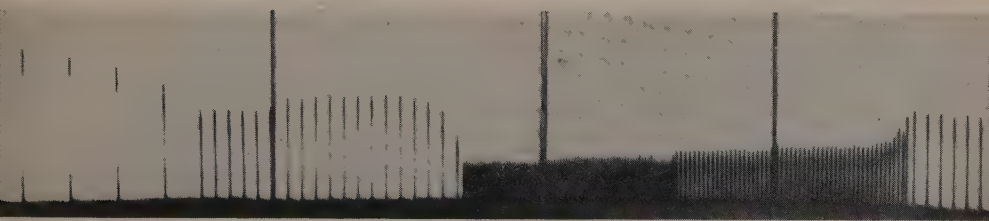
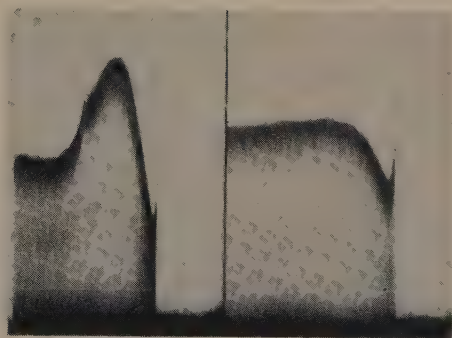
⁺Weitere Erklärung siehe Abbildung 6).

ABBILDUNGEN

Abhängigkeit der Hubhöhe von der Reizfrequenz.
(Hälfte der Originalgröße: 1 cm = 40 mg. Von rechts nach links zu lesen).

(Hälfte der Originalgröße: 1 cm = 40 mg. Von rechts nach links zu lesen).

- 1 a. Beginn der Reizung mit 1 Hz. Die erste Kontraktion zeigt die größte Hubhöhe.
- 1 b. Beginn der Reizung mit 5 Hz. Nach 10 Minuten Pause Reizung mit 10 Hz. Einer Abnahme folgt eine sekundäre Zunahme der Hubhöhe.
- 1 c. Reizungen mit verschiedenen Frequenzen für je 1 Minute (1 Hz, 5 Hz, 10 Hz, 1 Hz, 0,25 Hz). Beachte eine Zunahme der Hubhöhe mit Erniedrigung der Frequenz.



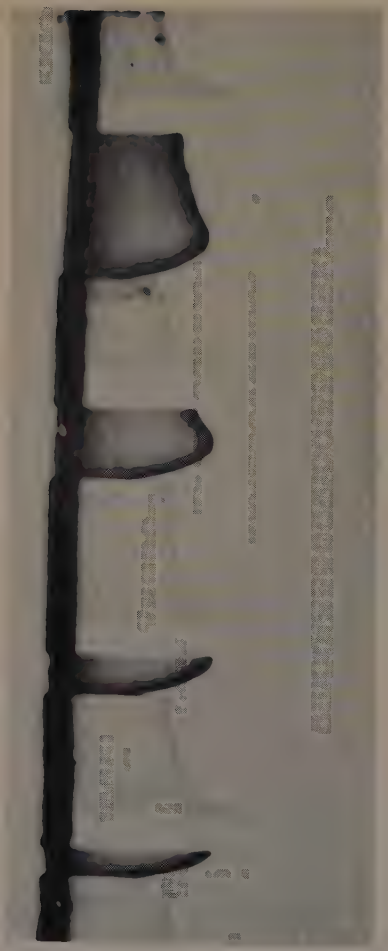
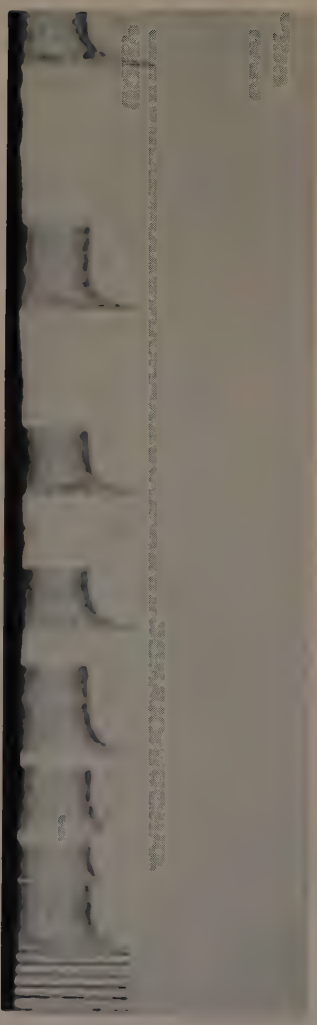


Abbildung 2)

Zunahme der Hubhöhe nach einer Pause und einer Reizung mit hoher Frequenz.
(Halbe natürliche Größe: 1 cm = 40 mg. Von rechts nach links zu lesen).

2 a. Reizung mit 0,25, dann 1 Hz. Pausen von 2, 4, 8, 16, 32, 48, 64 Sekunden. Eine spontane Kontraktion in der 32-Sekunden-Pause.

2 b. Reizung mit 1 Hz. Eingeschaltete Perioden hochfrequenten Reizung von 7, 5, 15, 30 und 60 Sekunden, danach Pausen von 16 Sekunden. Die Zunahme der Hubhöhe ist nicht größer mit einer Verlängerung der Dauer der hochfrequenten Reizung.

Abbildung 3)

Nachreizungsautomatie.

(Halbe natürliche Größe: 1 cm = 40 mg. Von rechts nach links zu lesen).

1 Hz Reizung. Pause von 10 Sekunden. Keine Spontanrhythmik in der Pause. Wieder 1 Hz Reizung. Eingeschaltete Perioden von 7,5 Sekunden mit 40 Hz Reizung, danach keine elektrische Reizung für 25 Sekunden. Der Muskel schlägt spontan. Danach Fortsetzung der Reizung mit 1 Hz.





Abbildung 4)

Wirkung von Chinidin (4×10^{-5}) auf die Nachreizungsautomatie.

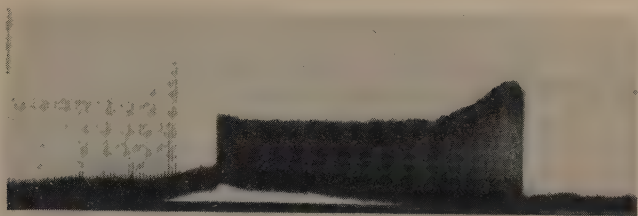
(Halbe natürliche Größe: 1 cm = 40 mg. Von rechts nach links zu lesen).

Reizung mit 1 Hz. Eingeschaltete Perioden hochfrequenter Reizung (40 Hz für 7,5 Sekunden). Spontanitätigkeit nach jeder Reizperiode. 2 Minuten nach Chinidingabe (4×10^{-5}) keine Nachreizungsautomatie mehr. Nach 3-maligem Auswaschen des Bades kehrt die Automatie nicht mehr zurück.

Abbildung 5)

Wirkung einer Periode hochfrequenter Reizung auf die Papillarmuskeln.
(Halbe Originalgröße: 1 cm = 40 mg. Von rechts nach links zu lesen).

3 verschiedene Muskeln erhielten gleiche Behandlung: 1 Hz Reizung, dann 20 Hz Reizung für 2 Minuten, 16 Sekunden Pause und dann Fortsetzung der 1 Hz-Reizung. Beachte die maximale und minimale Hubhöhe bei Reizung mit 20 Hz und eine vorübergehende Zunahme der Hubhöhe nach der Pause, der eine sekundäre Hubhöhenabnahme folgte



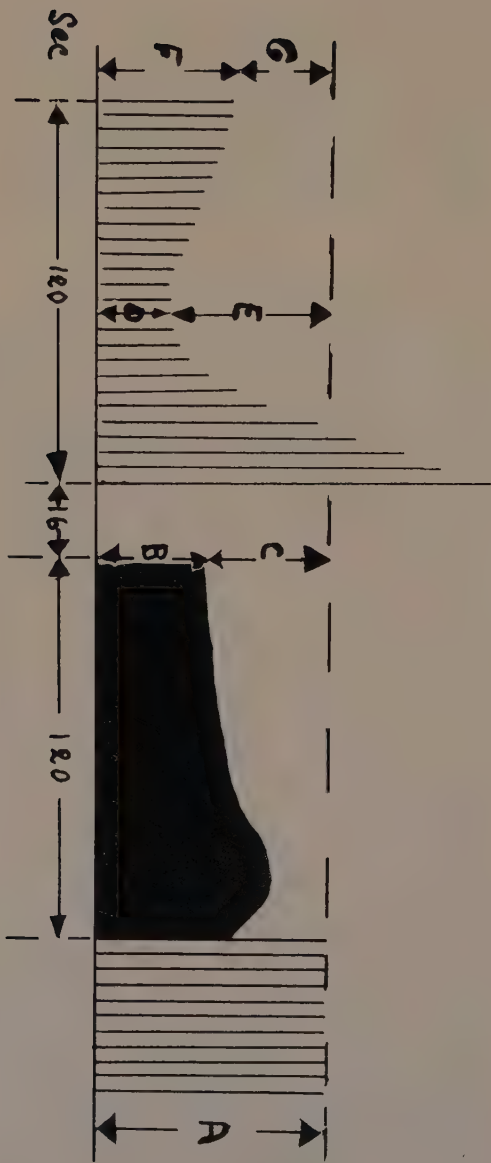


Abbildung 6)

Änderung der Hubhöhe des Papillarmuskels der Ratte nach einer Reizung mit 20 Hz für 2 Minuten. Von rechts nach links zu lesen.

A = Kontrollhubhöhe bei der Reizung mit 1 Hz.

B = Hubhöhe am Ende der 2 Minuten langen Periode hochfrequenter Reizung.

C = A - B.

D = Minimale Hubhöhe bei der Reizung mit 1 Hz.

E = A - D = maximale Hubhöhenabnahme.

F = Hubhöhe in 2 Minuten nach Wiederaufnahme der Reizung mit 1 Hz.

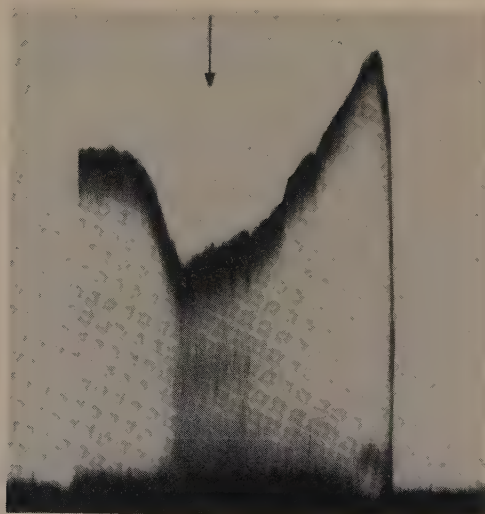
G = A - F.

Abbildung 7)

Wirkung von Adrenalin ($0,4 \times 10^{-6}$) auf die Hubhöhe des mit 20 Hz gereizten Muskels.

(Halbe Originalgröße: 1 cm = 40 mg. Von rechts nach links zu lesen).

Reizung mit 1 Hz, danach eine 2 Minuten lange Reizperiode mit 20 Hz. Eine Minute nach dem Anfang der Reizung wurde Adrenalin dem Bad zugefügt. Beachte die Zunahme der Hubhöhe.



Literatur:

- ARMITAGE, A. K., J. H. BURN and A. G. GUNNING:
Circulation Res. 5, 98, 1957
- ARMITAGE, A. K., J. H. BURN and A. G. GUNNING:
Brit. J. Pharmacol. 12, 215, 1957
- BOWDITSCH, H. P.: Ludwigs Arch. 6, 139, 1871
- CATTELL, McK. und H. GOLD:
J. Pharmacol. exp. Ther. 62, 116, 1938
- CATTELL, McK. und H. GOLD:
Am. J. Physiol. 182, 307, 1955
- CUSHNY, A. R. und S. A. MATTHEWS:
J. of Physiol. 21, 213, 1897
- DALE, A. S. J. of Physiol. 75, 1, 1932
- DAY, M.: J. of Physiol. 134, 558, 1956
- DAWES, G. S. und J. R. VANE:
J. of Physiol. 112, 28P, 1951
- DIPALMA, G. S. und A. V. MASCATELLO:
Am. J. Physiol. 164, 589, 1951
- FÖRSTER, W. und W. HOEFKE:
In Vorbereitung.
- GARB, S. und M. PENNA: J. Physiol. 182, 601, 1955
- GARB, S., M. PENNA und A. SURIABINE:
Am. J. Physiol. 180, 103, 1955
- GREINER, T. M. und S. GARB:
J. Pharmacol. a. exp. Ther. 98, 215, 1950
- HAJDU, S.: Am. J. Physiol. 174, 371, 1953
- HAJDU, S. und A. SZENT-GYÖRGYI:
Am. J. Physiol. 168, 159, 1952
- HAJDU, S. und A. SZENT-GYÖRGYI:
Am. J. Physiol. 168, 171, 1952

- HAJDU, S. : J. Pharmacol. a. exp. Ther. 120, 90, 1957
- HOFFMANN, B., E. BINDLER und E. E. SUCKLING:
Am. J. Physiol. 185, 95, 1956
- HOLLAND, W. C. und J. H. EURN: Brit. med. J. 1, 1031, 1957
- KATZUNG, B. und A. FARAH: Am. J. Physiol. 184, 557, 1956
- KUSCHINSKY, G. und E. MUSCHOLL:
Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 229, 348, 1956
- KRUTA, V. : Arch. int. Physiol. 45, 332, 1937
- LANGENDORFF, O. : Pflügers Arch. 61, 291, 1895
- LEE, F. S. : Am. J. Physiol. 18, 267, 1907
- LÜLLMANN, H. : Arch. f. Kreislaufforschg. 23, 11, 1955
- McDOWALL, R. S. S., A. F. MUNRO und A. F. ZAYAT:
J. Physiol. 130, 615, 1955
- McWILLIAM, S. A. : J. Physiol. 9, 167, 1888
- MOULIN, M. und W. WILBRANDT: Experientia 11, 72, 1955
- NIEDERGERKE, R. : J. Physiol. 134, 569, 1956
- PENNA, M. und S. GARB: Am. J. Physiol. 184, 572, 1956
- RAAB, W. und W. GIGEE: Circ. Res. 3, 533, 1955
- RITCHIE, J. M. und D. R. WILKIE: J. Physiol. 130, 488, 1955
- ROSIN, H. und A. FARAH: Am. J. Physiol. 180, 75, 1955
- SCRIABINE, A. und D. E. HUTCHEN:
J. Pharmacol. a. exp. Ther. 118, 239, 1956
- SPADOLINI, I. : J. Physiol. 109, 308, 1949
- WHITEHORN, W. V. : Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 85, 268, 1954
- WOODWORTH, R. A. : Am. J. Physiol. 8, 213, 1902

LEBENS LAUF

Ich wurde am 26.10.1926 in Mitau, Lettland, geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Daugapils (Dunaburg) Lettland, wo ich ein Realgymnasium besuchte. Im Jahre 1939 zog ich mit meinen Eltern nach Lodz, Polen und im Jahre 1943 nach Bendorf/Rhein bei Koblenz, Deutschland um.

Im Oktober 1946 bestand ich meine Reifeprüfung als Externer in Koblenz. Danach studierte ich Medizin in Mainz. Im Jahre 1948 bestand ich mein Physikum und wanderte im Jahre 1950 nach den Vereinigten Staaten aus. In den Jahren 1951 - 1954 arbeitete ich im pharmakologischen Laboratorium der Cornell Universität, wo ich in den Jahren 1952 - 1954 Pharmakologie studierte. Im Jahre 1954 legte ich eine Prüfung als Magister der Pharmakologie ab und bekam danach eine Stellung als Pharmakologe in der pharmazeutischen Industrie (Chas. Pfizer & Co.). Im Jahre 1957 nahm ich mein Medizinstudium an der Universität Mainz wieder auf.

